Approved For Release 2008/07/01 : CIA-RDP80T00246A003800010002-7

ODBITKA Z „POLSKIEGO TYGODNIKA LEKARSKIEGO"
1957 R. XII. Nr 29

STEFAN KWAŚNIEWSKI, SŁAWOMIR WITOSZYŃSKI,
JAN ADAMSKI, MARIA DOBEK

Poszukiwanie czynnika etiologicznego w gośćcu pierwotnie przewlekłym i w chorobie gośćcowej

(Z I Kliniki Chorób Wewnętrznych A. M., kierownik: prof. dr Stefan Kwaśniewski i z Zakładu Mikrobiologii A. M w Poznaniu; kierownik: prof. dr Jan Adamski)

Etiologia gośćca pierwotnie przewlekłego i choroby gośćcowej jest dotychczas nieznana. Wiele było prób wyjaśnienia przyczyny wywołującej te schorzenia. W licznych badaniach szukano nieznanego drobnoustroju we krwi, wysiękach i stawach. Nigdzie jednak nie znaleziono czynnika, który by bez zastrzeżeń mógł być uznany za swoistą przyczynę tych schorzeń. Wykonywano również próby biologiczne na zwierzętach, szczepiąc je w rozmaity sposób materiałem pochodzącym od chorych na gościec pierwotnie przewlekły i chorobę gośćcową. Jednak wyniki badań uzyskane przez różnych autorów były niezgodne. I tak: *Magrossiemu, Andrei, Rewennie* udawało się przenosić zakażenie na króliki przez wstrzyknięcie im pełnej krwi lub surowicy chorych na gościec, natomiast *Grossiemu, Loewensteinowi* i *Eliasoffowi,* w badaniach wykonanych na 100 królikach nigdy nie udało się uzyskać objawów gośćca.

W poszukiwaniu czynnika etiologicznego wiązano przez wiele lat chorobę gośćcową z paciorkowcami. Mimo bardzo licznych na ten temat prac nie udało się dotychczas odtworzyć choroby gośćcowej na zwierzętach.

Approved For Release 2008/07/01 : CIA-RDP80T00246A003800010002-7

Approved For Release 2008/07/01 : CIA-RDP80T00246A003800010002-7

W badaniach nad etiologią paciorkowcową stwierdzono również zwiększone miano antystreptolizyn we krwi chorych na gościec, jak również zwiększony poziom przeciwciał antyhialuronidazowych.

Doświadczenia te wskazują, że paciorkowce niewątpliwie odgrywają pewną rolę w powstawaniu choroby gośćcowej. Istnieją jednak spostrzeżenia, które przemawiają przeciw znaczeniu paciorkowców, jako wyłącznej przyczyny tego schorzenia. A są nimi wg *Reicher:*

1) niemożność wychodowania swoistych zarazków z guzków gośćcowych z mięśnia serca i z krwi chorych;

2) nie ma pełnego obrazu choroby gośćcowej u zwierząt doświadczalnych;

3) niecharakterystyczne wyniki odczynów skórnych po zastosowaniu przesączu paciorkowców u chorych na gościec i u osób zdrowych;

4) nie ma działania sulfonamidów i penicyliny w chorobie gośćcowej;

5) częste rzuty choroby gośćcowej po operacjach serca z wadami nabytymi z powodu gośćca mimo podawania antybiotyków.

Spostrzeżenia te przemawiają za jakimś istniejącym, lecz dotąd bliżej nie wyjaśnionym czynnikiem wywołującym chorobę gośćcową.

Krzymień, opierając się na przypuszczeniu, że przyczyną choroby jest nieznany czynnik zakaźny (prawdopodobnie wirus) i że do rozwinięcia się choroby gośćcowej jest nieodzowny współudział paciorkowców, wykonał następujące doświadczenie. Wstrzykiwał dożylnie królikom najpierw paciorkowce hemolityczne grupy A a po 18 dniach domięśniowo świeżo pobraną krew od chorego w ostrym okresie choroby gośćcowej. Badania histopatologiczne wykazały u kilku królików zmiany o typie śródmiąższowego zapalenia mięśnia serca, podczas gdy króliki kontrolne zakażone dożylnie samym paciorkowcem hemolitycznym takich zmian nie wykazały.

Liczni badacze zwracają uwagę na występowanie dolegliwości stawowych u niektórych chorych na

Approved For Release 2008/07/01 : CIA-RDP80T00246A003800010002-7

Approved For Release 2008/07/01 : CIA-RDP80T00246A003800010002-7

łuszczycę skóry. Sprawa stosunku zmian stawowych do zmian skórnych oraz ich patogeneza jest do dziś nieustalona. Większość jednak badaczy nie zaprzecza związku przyczynowego między tymi dwoma schorzeniami (*Zorna, Łoza* i inni).

Zmiany kliniczne, które spostrzegamy w łuszczycy — klinicznie, anatomopatologicznie i radiologicznie nie różnią się od zmian w chorobie gośćcowej. Istnieje pogląd, że zmiany skórne i stawowe są wynikiem pewnych czynników uszkadzających, które działają na 2 różne organiczne układy, są ze sobą skoordynowane w sposób bliżej niewyjaśniony. Za poglądem tym przemawia to, że dolegliwości stawowe mogą wystąpić przed zmianami skórnymi. Wykonywane ostatnio badania nad istotą hormonów kortykotropowych i glikokortykoidów przez *Fawcitta* wskazały na możliwość istnienia wspólnego czynnika etiologicznego dla łuszczycy i zmian stawowych występujących w jej przebiegu. *Fawcitt* obserwował korzystny wpływ kortyzonu na *arthritis psoriatica.*

O możliwości istnienia wspólnego czynnika etiologicznego w chorobie gośćcowej i łuszczycy donosi również *Kubicz.* W badaniach posługiwał się własną metodą „larwową". Karmił on jałowe larwy wszy odzieżowej między innymi krwią chorych na gościec lub łuszczycę a następnie badał ich jelita i kał. W obu tych schorzeniach znajdował zawsze podobne pod względem morfologicznym i antygenowym twory. *Kubicz* uzyskiwał również zapalenie dużych stawów u świnek morskich, którym wstrzykiwał płyn wysiękowy z jamy otrzewnej chorego na *psoriasis arthropatica.*

Łoza poraz pierwszy zastosował doodbytnicze zakażenie zwierząt (myszy) w badaniach nad etiologią łuszczycy. U myszek tych po zakażeniu masą krwinkową chorego na łuszczycę wystąpił zespół objawów, przypominający gościec stawowy lub trzewny (*polyserositis*).

Approved For Release 2008/07/01 : CIA-RDP80T00246A003800010002-7

Approved For Release 2008/07/01 : CIA-RDP80T00246A003800010002-7

Łoza i *Dmochowski* podkreślają, że sposób takiego wprowadzenia materiału zakaźnego jest metodą wybiórczą na zakażenie wirusem. To samo stwierdzili również *Reagen* i współpracownicy. Wspomniani autorzy podnoszą to, że w metodzie tej zostają wyłączone: czynnik bólu i możliwość dodatkowego zakażenia bakteryjnego dzięki istniejącym w jelicie grubym enzymom bakteriolitycznym. Stwierdzają również, że czynnik chorobotwórczy, wywołujący łuszczycę ma specjalne powinowactwo do jelita grubego.

Doniesienia te skłoniły nas do podjęcia prób zakażenia tą metodą myszy w poszukiwaniu czynnika etiologicznego w gośćcu pierwotnie przewlekłym i w chorobie gośćcowej.

CZĘŚĆ DOŚWIADCZALNA I

Szczepienie białych myszek krwią osób chorych na gościec pierwotnie przewlekły i chorobę gośćcową

Badania rozpoczęto w dniu 2.XII.1954 r. Doświadczenia wykonano na 145 białych myszach i 5 szarych myszach szwajcarskich, zakażając je w 7 seriach. Średnia waga myszy wynosiła 19—20,5 g. Zwierzęta karmiono owsem, mlekiem i jarzynami.

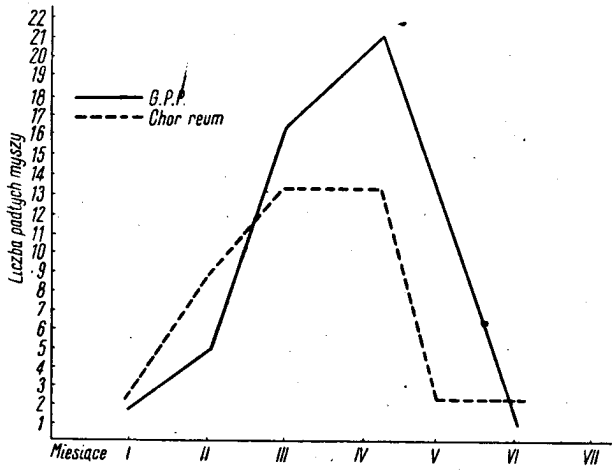
Do doświadczeń użyto krwinek 6 osób chorych na gościec pierwotnie przewlekły, krwinek 5 osób chorych na chorobę gośćcową oraz krwinek 3 osób zdrowych. Chorym na gościec pierwotnie przewlekły na 2—3 dni przed pobraniem krwi przerywano podawanie leków; w przypadkach choroby gośćcowej krew pobierano przed leczeniem. Pobierano ją jałowo, w ilości około 5 ml i natychmiast wirowano w ciągu 15 minut przy 2 500 obrotach na minutę. Oddzieloną w ten sposób masę krwinkową podawano myszom doodbytniczo w ilości 0,2 ml za pomocą szklanego zakraplacza z gumowym balonikiem. Następnie wszystkim myszom zaklejano odbyt wazeliną. Nazajutrz podawano zwierzętom masę krwinkową w taki sam sposób. Krwinki z przypadku choroby gośćcowej przechowywano do następnego zakażenia w lodówce a pobierano powtórnie od osób chorych na gościec pierwotnie przewlekły i od zdrowych.

Approved For Release 2008/07/01 : CIA-RDP80T00246A003800010002-7

Approved For Release 2008/07/01 : CIA-RDP80T00246A003800010002-7

Po szczepieniu wszystkie myszy były obserwowane i okresowo ważone. Początkowo żadnych uchwytnych zmian w wyglądzie zakażonych zwierząt nie spostrzegano. Po upływie półtora do 2 miesięcy myszy szczepione krwinkami osób z chorobą gośćcową lub gośćcem pierwotnie przewlekłym zaczynały chudnąć, stawały się osowiałe, zbijały się w gromadę, sierść ich traciła połysk, jeżyła się, stawała się bardzo biała; w trzecim, czwartym lub piątym miesiącu pojawiały się niedowłady kończyn, po czym myszy padały.

Przebieg wykonywanych doświadczeń przedstawiono w tabeli 1 a na wykresie (ryc. 1) liczbę padłych zwierząt w kolejnych miesiącach po zakażeniu.



Ryc. 1

Jak wynika z załączonej tabeli, krwinkami chorych na gościec pierwotnie przewlekły zaszczepiono 65 myszy w 7 kolejnych seriach. Spośród nich przeżyło zakażenie 12 a padło 53.

Krwinkami osób z chorobą gośćcową zakażono doodbytniczo 40 myszy, z tego padło 38 a przeżyły 2 (miały objawy choroby).

Krwinkami osób zdrowych zakażono 45 myszy kontrolnych. Te ostatnie przez cały okres doświadczeń czuły się i wyglądały dobrze, przeżyły 10-miesięczny okres obserwacji nie wykazując ubytku wagi, ani jakichkolwiek objawów choroby.

Approved For Release 2008/07/01 : CIA-RDP80T00246A003800010002-7

Approved For Release 2008/07/01 : CIA-RDP80T00246A003800010002-7

Tabela 1

Liczba myszy szczep. krwinkami:	W serii:							Razem		150
	I	II	III	IV	V	VI	VII	przeżyło	padło	ogółem
gpp.	8	23	6+	5+	10	7	6	11+1	53	65
chor. gośćcowa	10	10	7	7	6	—	—	2	38	40
zdrowych	10	10	5	5	5	5	5	45	—	45

Approved For Release 2008/07/01 : CIA-RDP80T00246A003800010002-7

Approved For Release 2008/07/01 : CIA-RDP80T00246A003800010002-7

Jak to przedstawiono na wykresie 1, pod koniec 1 miesiąca padła jedna mysz zakażona masą krwinkową chorego na gościec pierwotnie przewlekły, w 2 miesiącu cztery, po 3 siedemnaście, po 4 dwadzieścia jeden, po 5 dziesięć, po 6 jedna mysz.

Z grupy myszy szczepionych krwinkami osób z chorobą gośćcową padły w 1 miesiącu dwie, w 2 osiem, w 3 i 4 po trzynaście a w 5 i 6 po dwie myszy.

Największa śmiertelność zwierząt, zarówno w przypadkach gośćca pierwotnie przewlekłego, jak i w chorobie gośćcowej przypada na okres 4 i 5 miesiąca po zakażeniu.

Na wykresie nie uwzględniono myszy, które przeżyły zakażenie: 2 szczepionych krwinkami osób z chorobą gośćcową oraz 12 szczepionych krwinkami chorych na gościec pierwotnie przewlekły. Duża liczba myszy, które przeżyły zakażenie gośćcem pierwotnie przewlekłym wymaga dokładniejszego omówienia. Myszy te (seria 3 i 4) były szczepione krwinkami pochodzącymi od tego samego chorego T. M. Nie bez znaczenia dla wyjaśnienia tej sprawy będzie przytoczone poniżej zestawienie w tabeli 2. W tabeli tej uwzględniono wiek chorych, których krwinkami zakażono zwierzęta, czas trwania schorzenia oraz leczenie stosowane w poszczególnych przypadkach.

Jak wynika z tabeli 2, wiek chorych na gościec pierwotnie przewlekły wahał się w granicach od 27—54 lat, czas trwania choroby wynosił od 1 roku do 10 lat. Leczenie we wszystkich przypadkach było typowe, wyłączając chorego T. M. Inne również są wyniki doświadczeń, jakie uzyskaliśmy zakażając doodbytniczo myszki krwią tego chorego. Z powyższych względów przytaczamy w skrócie jego historię choroby.

Chory T. M. 27-letni elektryk (hist. chor. nr 4/311/54), zgłosił się do Kliniki z powodu bólów i ograniczenia ruchomości w stawach międzypaliczkowych, nadgarstkowych, barkowych i skokowych. Dolegliwości te zaczęły pojawiać się przed 3 miesiącami. Chory leczył się ambulatoryjnie bez poprawy. Żadnych innych dolegliwości nie podaje. Z odchyleń od stanu prawidłowego stwierdzono jedynie ograniczenie ruchomości w stawach: barkowych, nadgarstkowych i skokowych, stępu i śródstopia oraz obrzęk w okolicy nadgarstkowej. Pozostałe narządy bez zmian. Badania dodatkowe OB: 65/95, Hb 75%, krwinki czerwone 3 500 000, krwinki białe 8 200, mocz — bez zmian. Chory otrzymał duże dawki przetworów salicylowych. Ze względu na brak wyraźnej poprawy i utrzymujące się dolegliwości podawano również kortyzon w łącznej dawce 975 mg oraz ACTH 1120 mg, ponadto irgapirynę i złoto. Ponieważ u chorego występowały stany gorączkowe podano mu również aureomycynę w łącznej dawce 41 g. Jednak mimo to następowało stale pogorszenie, doszło do znacz-

Approved For Release 2008/07/01 : CIA-RDP80T00246A003800010002-7

Approved For Release 2008/07/01 : CIA-RDP80T00246A003800010002-7

Tabela 2

L.p. serii	Płeć	Wiek	Jak długo choruje	Rozpoznanie	Leczenie
I	ż	46	3 lata	gościec pierwotnie przewlekły	polopiryna, irgapiryna, diatermia. rtg.
II	ż	48	10 lat	— „ —	amidopiryna, pabialgina, hepafort, natr. salicyl.
III przeżyło—6	m	27	2 lata	— „ —	natr. salic. cortison 975 mg A.C.T.H. 620 mg, irgapiryna, insulina, złoto —0,09, aureomycyna 41 g, krew.
IV przeżyło—5	m	27	2 lata	— „ —	
V przeżyła—1	ż	53	1,5 roku	— „ —	amidopiryna, kąpiele, irgapiryna.
VI	ż	32	1 rok	— „ —	amidopiryna.
VII	ż	54	7 lat	— „ —	amidopiryna, natr. salicyl., irgapiryna.
I	ż	18	2 dni	choroba gośćcowa	bez leczenia
II	m	24	2 dni	— „ —	— „ —
III	ż	29	2 dni	— „ —	— „ —
IV przeżyła—1	ż	21	3 dni	— „ —	— „ —
V przeżyła—1	m	26	3 dni	— „ —	— „ —

Approved For Release 2008/07/01 : CIA-RDP80T00246A003800010002-7

Approved For Release 2008/07/01 : CIA-RDP80T00246A003800010002-7

nej niedokrwistości, która nie ustąpiła nawet po kilkakrotnych przetaczaniach krwi (6,5 litra). Bóle stawowe przez cały czas leczenia utrzymywały się. W czasie choroby doszło do hipoproteinemii, ogólnego wyniszczenia ustroju, które przy dołączającym się zapaleniu płuc doprowadziło do zgonu.

W odróżnieniu od innych osób opisany chory otrzymał bardzo dużo leków, między innymi również kortyzon, ACTH i złoto, znaczne ilości antybiotyków (penicylina i aureomycyna), które mogły zniszczyć poszukiwany przez nas czynnik wywołujący zakażenie u myszy.

Badania sekcyjne wykonywano u wszystkich padłych lub znajdujących się w stanie agonalnym myszy (po ich dekapitacji) oraz u kilkunastu kontrolnych, które równocześnie zabijano dla celów porównawczych. Tabele 3 i 4 ilustrują wyniki badania anatomopatologicznego myszy zakażonych krwinkami chorych na gościec pierwotnie przewlekły i chorobę gośćcową.

W tabelach uwzględniono jedynie te narządy, których zmiany makroskopowe były wyraźne.

Jak wynika z tabeli 3 wszystkie myszy zakażone krwinkami chorych na gościec pierwotnie przewlekły wykazywały ubytek wagi ciała, który u większości (47) wynosił ponad 25%. Mięśnie we wszystkich przypadkach były blade, jak ugotowane.

W 16 przypadkach wątroba była niepowiększona, w 22 przypadkach średnio a w pozostałych 16 znacznie powiększona (2—3-krotnie).

Śledziona w 17 przypadkach była niezmieniona, w 22 średnio powiększona, w pozostałych zaś 15 przypadkach znacznie powiększona — z drobnymi białymi ziarnistościami pod torebką.

Stwierdzono również zmiany w układzie kostno-stawowym w postaci skrzywienia kręgosłupa, narośli guzowatych na mostku oraz w 4 przypadkach w postaci obrzmienia stawów

W tabeli 4 przedstawiono wyniki sekcji myszy padłych po szczepieniu krwinkami osób chorych na chorobę gośćcową.

Podobnie jak w grupie poprzedniej myszy wykazywały utratę wagi ciała: od 25% w 12 przypadkach a powyżej w 26.

Wątrobę znajdowano średnio powiększoną w 11 a znacznie w 14 przypadkach (z poprzednio opisanymi drobnymi białymi ziarnistościami), w 13 zaś przypadkach wątroba nie wykazywała widocznych zmian ani powiększenia.

Śledziona 13 razy była średnio, 10 razy znacznie powiększona, w 15 przypadkach bez zmian.

Wspomniane zmiany w układzie kostno-stawowym stwierdzono ogółem w 5 przypadkach średniego stopnia a w 2 znacznego.

Approved For Release 2008/07/01 : CIA-RDP80T00246A003800010002-7

Approved For Release 2008/07/01 : CIA-RDP80T00246A003800010002-7

W czasie sekcji pobierano od myszy krew, wycinki śledziony i wątroby na posiew. Wszystkie hodowle po 48 godzinach były jałowe. W omawianych tabelach nie uwzględniono my-

Tabela 3

Obraz sekcyjny myszy szczepionych krwinkami chorych na gościec piorwotnie przewlekły

Obraz sekcyjny	Stopień zmian	Nr serii i liczba myszy badanych sekcyjnie					
		I	II	V	VI	VII	Razem
		8	23	9	7	6	53
Waga ciała	b. zmian	—	—	—	—	—	—
	wychudzenie do 25%	1	3	2	1	—	7
	wychudzneie ponad 25%	7	20	8	6	6	47
Wątroba	b. zmian	3	7	3	2	1	16
	średnio powiększona	3	10	4	3	2	22
	znacznie powiększona	2	6	3	2	3	16
Śledziona	b. zmian	3	6	5	2	1	17
	średnio powiększona	3	10	3	3	3	22
	znacznie powiększona	2	7	2	2	2	15
Zniekształcenie układu kostno-stawowego	brak	7	7	7	6	5	32
	średniego stopnia	—	—	2	1	1	8
	znacznego stopnia	1	1	1	—	—	4

Approved For Release 2008/07/01 : CIA-RDP80T00246A003800010002-7

Approved For Release 2008/07/01 : CIA-RDP80T00246A003800010002-7

szy, które zakażenie przeżyły mimo szczepienia krwinkami chorych na gościec pierwotnie przewlekły i chorobę gośćcową.

Tabela 4

Obraz sekcyjny myszy szczepionych krwinkami osób z chorobą gośćcową

Obraz sekcyjny	Stopień zmian	Nr serii i liczba myszy badanych sekcyjnie					
		I 10	II 10	III 7	IV 6	V 5	Razem 38
Waga ciała	b. zmian	—	—	—	—	—	—
	wychudzenie do 25%	2	3	2	3	2	12
	wychudzenie ponad 25%	8	7	5	3	3	26
Wątroba	b. zmian	2	3	3	2	3	13
	średnio powiększona	4	2	2	2	1	11
	znacznie powiększona	4	5	2	2	1	14
Śledziona	b. zmian	4	5	2	2	2	15
	średnio powiększona	4	3	2	3	1	13
	znacznie powiększona	2	2	3	1	2	10
Zniekształcenie układu kostno-stawowego	brak	7	9	6	5	4	31
	średniego stopnia	2	—	1	1	1	5
	znacznego stopnia	1	1	—	—	—	2

Approved For Release 2008/07/01 : CIA-RDP80T00246A003800010002-7

Approved For Release 2008/07/01 : CIA-RDP80T00246A003800010002-7

U myszy kontrolnych nie znajdowano zmian patologicznych w czasie sekcji.

Ryc. 2

Ryc. 3

Zamieszczone poniżej zdjęcia (ryc. 2 i 3) przedstawiają śledzionę i wątrobę myszy zakażonych krwinkami chorego na gościec pierwotnie przewlekły w zestawieniu z tymi narządami myszy kontrolnych — szczepionych krwinkami zdrowego.

Approved For Release 2008/07/01 : CIA-RDP80T00246A003800010002-7

Approved For Release 2008/07/01 : CIA-RDP80T00246A003800010002-7

CZĘŚĆ DOŚWIADCZALNA 2

Szczepienie doodbytnicze białych myszy paciorkowcem hemolitycznym

Celem wyłączenia możliwości zakażenia bakteryjnego poprzez doodbytnicze podanie masy krwinkowej wykonano dodatkowe badania na 5 myszach. Zwierzętom tym (za pomocą takiego samego sposobu) wlewano doodbytniczo zawiesinę bulionową paciorkowca hemolitycznego (A 17) w ilości 0,2 ml. Po upływie 3—4 dni zwierzęta stawały się osowiałe, zbijały się w gromadę i nie przyjmowały pokarmu. Stan ten trwał 3 dni, po czym myszy odzyskiwały łaknienie i wracały do zdrowia. W ciągu 10-miesięcznej obserwacji, czuły się dobrze i żadna z nich nie padła.

Tabela 5

Szczepienie zarodków kurzych

Narządami myszy szczep. krwink. gpp.		Narządami myszy szczep. krwink. zdrow.		Krwinkami ludzi zdrowych		Krwinkami chorych na gpp		Krwinkami ludzi z chorobą gośćcową	
Razem — 5		razem — 8		razem — 3		razem — 3		razem — 3	
Wynik		wynik		wynik		wynik		wynik	
—	+	—	+	—	+	—	+	—	+
4	1	8	—	3	—	2	1	3	—

Na podstawie tego doświadczenia możemy wnioskować: że paciorkowce podane doodbytniczo białym myszom mogą wywołać u nich jedynie krótkotrwałe ostre schorzenie, całkowicie odmienne od opisanego w poprzednim doświadczeniu, a wywołanego wprowadzeniem doodbytniczym myszom krwinek chorych na gościec pierwotnie przewlekły lub chorobę gośćcową. Natomiast czy przyczyną krótkotrwałego schorzenia po doodbytniczym wprowadzeniu paciorkowców myszom były same te bakterie, czy tylko ich jady, które mogły przeniknąć przez

Approved For Release 2008/07/01 : CIA-RDP80T00246A003800010002-7

Approved For Release 2008/07/01 : CIA-RDP80T00246A003800010002-7

ściankę jelita do ustroju zakażonych zwierząt, na podstawie wykonanego doświadczenia nie możemy odpowiedzieć. Jednak nie można wyłączyć możliwości zakażenia bakteryjnego paciorkowcem hemolitycznym po wprowadzeniu zarazków doodbytniczo doświadczalnym zwierzętom.

CZĘŚĆ DOŚWIADCZALNA 3

Poszukiwanie czynnika etiologicznego choroby gośćcowej i gośćca pierwotnie przewlekłego w badaniach na zarodkach jaja kurzego

Celem stwierdzenia, czy czynnik etiologiczny zawarty w krwinkach osób chorych na te schorzenia da się hodować, jak niektóre wirusy, wykonano badania na 30 zarodkach kurzych. Zapłodnione jaja leghornów inkubowano 8 dni w cieplarce o wilgotności względnej 60%, po stwierdzeniu ich żywotności w czasie prześwietlania zaznaczano ołówkiem na skorupce położenie zarodka i komorę powietrzną. Przed zakażeniem skorupkę jaj odkażono jodyną, wycinano w niej małe trójkątne okienko i po przemieszczeniu komory wkraplano przez nie materiał zakaźny w ilości 0,2 ml na błonę omoczniową. Następnie otwory zaklejano parafiną i wstawiano zakażone jaja do cieplarki. Codziennie je prześwietlano sprawdzając w ten sposób żywotność zarodków.

W tabeli 5 przedstawiono przebieg i wyniki doświadczeń.

Jak wynika z tabeli 5 narządami myszy padłej po szczepieniu doodbytniczym krwinkami chorego na gościec pierwotnie przewlekły zaszczepiono 5 zarodków.

Narządy (śledziona, wątroba, mięśnie) rozcierano jałowo w moździerzu w fizjologicznym roztworze soli kuchennej, po czym posiewano (celem sprawdzenia jałowości) na bulion z cukrem gronowym. Po stwierdzeniu jałowości wprowadzono 0,1 ml zawiesiny pipetą pasteurowską na błonę omoczniową zarodków kurzych. Spośród 5 zarodków 4 przeżyły zakażenie a 1 obumarł.

Narządami myszy zabitej po szczepieniu krwinkami zdrowej osoby, celem kontroli szczepiono 4 zarodki — wszystkie przeżyły i wylęgły się z nich zdrowe kurczęta.

Krwinkami chorych na gościec pierwotnie przewlekły szczepiono 3 zarodki, z nich 2 przeżyły zakażenie a jeden obumarł. Krwinkami osób chorych na chorobę gośćcową

Approved For Release 2008/07/01 : CIA-RDP80T00246A003800010002-7

Approved For Release 2008/07/01 : CIA-RDP80T00246A003800010002-7

ono również trzy zarodki; wszystkie przeżyły zakaże- wylęgły się z nich żywe kurczęta.

Na podstawie wykonanych badań można z pewnym prawdopodobieństwem wyłączyć możliwość hodowania na zarodku kurzym czynnika zakaźnego w chorobie gośćcowej (wszystkie wyniki zakażenia ujemne), z mniejszym natomiast w gośćcu pierwotnie przewlekłym, w którym na 8 zakażonych zarodków 6 przeżyło, ale 2 obumarły w czasie doświadczeń. Wprawdzie dalszych pasaży na nowe zarodki nie udało się z nich uzyskać, a jak wiemy z piśmiennictwa zdarzają się słabe zarodki, które same giną, mimo to wynik zakażenia nie jest w 100% ujemny. Doświadczenie powyższe traktuje się jako wstępne i orientacyjne, a dokładniejsze opracowanie tego zagadnienia planuje się na najbliższą przyszłość.

CZĘŚĆ DOŚWIADCZALNA 4

Dalsze poszukiwania czynnika etiologicznego choroby gośćcowej i gośćca pierwotnie przewlekłego

Dotyczyły one badań nad obecnością tego czynnika w wyciętych skrawkach mięśni i guzkach gośćcowych 3 chorych na gościec pierwotnie przewlekły, jak również w 3 płynach stawowych, pochodzących od osób chorych na chorobę gośćcową. Badania wykonane na 18 myszach oseskach i 16 młodych (10-gramowych myszach) oraz na 3 zarodkach kurzych 8-dniowych.

W 2 zestawieniach * przedstawiliśmy przebieg i wyniki doświadczeń.

Guzkiem (pokrajanym i roztartym jałowo w moździerzu), „zawieszonym" w fizjologicznym roztworze soli kuchennej zaszczepiono 6 osesków myszy i 1 zarodek kurzy. Myszy szczepiono do mięśni grzbietu ilością 0,2 ml zawiesiny (uprzednio sprawdzonej na jałowość). Jeden z mysich osesków na 1 godzinę przed zakażeniem otrzymał dootrzewnowo wstrzyknięcie 3 mg ACTH. Wszystkie myszy (w ciągu 2-mie-

* Ze względów technicznych Redakcja Pol. Tyg. Lek. zestawień tych nie wydrukowała; przesłano je do Ośrodka dokumentacji lekarskiej w Gł. Bibl. Lek.

Approved For Release 2008/07/01 : CIA-RDP80T00246A003800010002-7

Approved For Release 2008/07/01 : CIA-RDP80T00246A003800010002-7

sięcznej obserwacji) po zakażeniu czuły się dobrze, rosły i rozwijały się prawidłowo.

Tą samą zawiesiną z guzka gośćcowego (w ilości 0,1 ml) szczepiono doomoczniowo 8-dniowy zarodek kurzy. Zarodek rozwijał się prawidłowo i wykluło się z niego żywe kurczę.

Wycinkiem mięśnia osoby chorej, roztartym i zawieszonym w fizjologicznym roztworze soli kuchennej szczepiono 6 oseskow myszy do mięśnia grzbietowego (w ilości 0,2 ml) i dootrzewnowo (0,1 ml). W ciągu 2-miesięcznej obserwacji zwierzęta rosły i rozwijały się prawidłowo. Tak samo nie wykazywały żadnych objawów chorobowych 4 myszy 10-gramowe zaszczepione podskórnie lub dootrzewnowo zawiesiną (0,2 ml) z wycinka mięśnia chorej, mimo iż na godzinę przed zakażeniem wstrzyknięto każdej 3 mg ACTH, który miał spełnić rolę czynnika usposabiającego do zakażenia.

Zawiesiną wycinka mięśnia chorej szczepiono 3 myszy 10-gramowe oraz 2-ośmiodniowe zarodki kurze.

Myszy te, tak jak poprzednie, otrzymały na godzinę przed zakażeniem dootrzewnowo 3 mg ACTH. W ciągu 2-miesięcznej obserwacji zwierzęta rosły i rozwijały się prawidłowo Z zakażonych tą samą zawiesiną (0,1 ml) zarodków wylęgły się zdrowe kurczęta.

Na podstawie wykonanych badań możemy stwierdzić, że w guzkach gośćcowych i mięśniach zmienionych gośćcowo nie stwierdzono czynnika zakaźnego, który mógłby być przeniesiony na małe myszy lub nawet na najbardziej (wydałoby się) wrażliwe oseski mysie. Nie stwierdzono też jakiegokolwiek wpływu ACTH na zakażenie.

Płyn stawowy od osoby chorej na chorobę gośćcową szczepiono w ilości 0,2 ml w mięsień grzbietu 2 myszom. Równocześnie zwierzętom tym wstrzykiwano dootrzewnowo 3,75 mg ACTH. Po 18 dniach po zakażeniu padła mysz nr 1. Badaniem sekcyjnym makroskopowo nie stwierdzono żadnych zmian.

Mysz nr 2 powtórnie doszczepiono tą samą ilością tego wysięku, równocześnie podano 3,75 mg ACTH. Po 3 dniach po powtórnym a 22 dni po pierwotnym zakażeniu mysz padła. Badaniem anatomo-patologicznym stwierdzono: galaretowaty obrzęk podskórny, krwawe wybroczyny w narządach jamy brzusznej, zapalenie otrzewnej (powstałe prawdopodobnie po przebiciu jelita).

Płynem wysiękowym (0,2 ml) ze stawu kolanowego chorej zaszczepiono 4 młode białe myszy wagi 10 g. Równocześnie tym myszom wstrzyknięto dootrzewnowo po 3,75 mg ACTH. Po 18 dniach po zakażeniu mysz nr 2 padła. Sekcja makroskopowo nie wykazywała żadnych zmian chorobowych.

Approved For Release 2008/07/01 : CIA-RDP80T00246A003800010002-7

Approved For Release 2008/07/01 : CIA-RDP80T00246A003800010002-7

Od myszy tej pobrano na posiew krew z serca. Następnie przygotowano w sposób jałowy zawiesinę z mięśnia serca w fizjologicznym roztworze soli kuchennej i wstrzyknięto ją podskórnie w ilości 0,2 ml trzem nowym myszom (A, B, C). Równocześnie wszystkie te zwierzęta otrzymały dootrzewnowo po 3,75 mg ACTH. Po 2 dniach myszy stały się osowiałe, straciły apetyt, jedna z nich padła po 7 a pozostałe 2 po 8 dniach. Badaniem sekcyjnym stwierdzono drobne ogniska ropne w śledzionie i wątrobie. Wykonano posiewy krwi z serca na bulionie z glikozą. Po 24 godzinach stwierdzono niejałowość krwi.

W czasie wykonywania pasażu na nowe myszy dołączyło się prawdopodobnie jakieś zakażenie nieswoiste, od którego myszy A, B, C padły. Możliwe, że dodatkowe wprowadzenie do ustroju tych zwierząt ACTH zwiększyło zjadliwość wyhodowanych bakterii.

Na 6 myszy zakażonych wysiękowym płynem stawowym 2 myszy padły po 18 dniach, badanie sekcyjne jednak nie wykazało żadnych charakterystycznych zmian dla gośćca pierwotnie przewlekłego lub choroby gośćcowej w ich mięśniu sercowym, układzie kostno-stawowym i mięśniach szkieletowych.

Omówienie

Na podstawie uzyskanych przez nas wyników sądzimy, że istnieje wspólny czynnik chorobotwórczy dla gośćca pierwotnie przewlekłego i choroby gośćcowej, który daje się przenosić z człowieka na myszy, poprzez doodbytnicze wlewanie im zawiesiny krwinek ludzi chorych. O istnieniu takiej możliwości w gośćcu pierwotnie przewlekłym donieśli *Łoza* i *Dmochowski;* nasze jednak badania dodatkowo wykazały istnienie czynnika chorobotwórczego również w krwi osób chorych na chorobę gośćcową. Nasze wyniki w znacznej mierze pokrywają się z wynikami uzyskanymi przez wspomnianych autorów. Badania wykonane były prawie równocześnie i niezależnie zupełnie od siebie. *Łoza* i *Dmochowski* stwierdzili, że czynnik znajdujący się w krwinkach czerwonych chorych na gościec pierwotnie przewlekły jest ciepłochwiejny. Przy podgrzaniu do 80° unieczynnia się i nie wywołuje wtedy żadnych zmian cho-

Approved For Release 2008/07/01 : CIA-RDP80T00246A003800010002-7

Approved For Release 2008/07/01 : CIA-RDP80T00246A003800010002-7

robowych u zakażonych nim myszy. Nasze badania tego zagadnienia nie objęły. Staraliśmy się wykazać, czy zawarty w krwinkach czynnik zakaźny da się przenosić na zarodki jaja kurzego, tak jak niektóre wirusy. Odpowiedź ostateczna na to zagadnienie wymaga jednak jeszcze dłuższej obserwacji na większym i innym materiale (hodowla tkankowa), co planujemy na najbliższą przyszłość. Rozpoczęto również badania nad możliwością doodbytniczego przenoszenia czynnika zakaźnego na myszy zdrowe, przez podawanie zawiesiny z narządów i krwi myszy chorych.

Wnioski końcowe

1. Istnieje bliżej nieznany czynnik chorobotwórczy wspólny dla gośćca pierwotnie przewlekłego i choroby gośćcowej, który można przenosić z człowieka chorego na myszy, przez doodbytnicze wlewanie jego krwi tym zwierzętom.

2. Objawy chorobowe u zakażonych w ten sposób myszy charakteryzowały się: chudnięciem, wyniszczeniem, zaburzeniami odżywczymi skóry i niedowładami kończyn, zwłaszcza tylnych. Objawy te doprowadziły u myszy zaszczepionych krwią osób chorych na chorobę gośćcową w 95% przypadkach do zgonu; a u myszy szczepionych krwią osób chorych na gościec pierwotnie przewlekły w 97,5% (wyłączając myszy zakażone krwią chorego T. M.; przypadek ten omówiono szczegółowo w tekście).

3. W obrazie anatomo-patologicznym padłych myszy stwierdzano najczęściej powiększoną wątrobę i śledzionę, niekiedy z drobnymi białymi ziarnami pod torebką, ponadto w kilku przypadkach zmiany w układzie kostno-stawowym.

4. Wynik zakażenia myszy krwinkami nie zależał od wieku, płci chorych oraz od czasu trwania choroby (czas ten w gośćcu pierwotnie przewlekłym

Approved For Release 2008/07/01 : CIA-RDP80T00246A003800010002-7

Approved For Release 2008/07/01 : CIA-RDP80T00246A003800010002-7

wynosił 1,5 roku do 11 lat a w chorobie gośćcowej zaledwie 1—3 dni).

5. Stwierdzono, że rodzaj i ilość stosowanych leków ma wpływ na wynik zakażenia.

6. Myszy kontrolne szczepione doodbytniczo krwinkami osób zdrowych nie chorowały i przeżyły doświadczenie w 100%.

7. Myszy zakażone doodbytniczo paciarkowcami hemolitycznymi grupy A 17 chorowały po zakażeniu szybko i krótko, po czym wróciły do zdrowia. Doświadczenie to przemawia przeciw etiologii paciorkowcowej w gośćcu. Nie wyłączyło jednocześnie możliwości doodbytniczego zakażenia zwierząt paciorkowcem.

8. Czynnika chorobotwórczego z wycinków mięśni, guzków gośćcowych i krwinek chorych nie udało się nam przenieść ani na zarodki kurze, ani na białe myszy. ACTH nie miał wpływu na te zakażenia.

9. Planuje się badania na większym materiale prób przenoszenia czynnika zakaźnego z wysięków stawowych na oseski mysie przez domięśniowe ich szczepienie.

10. Badania histopatologiczne opisanych doświadczeń są w opracowaniu i zostaną ogłoszone w oddzielnej pracy.

PIŚMIENNICTWO

Dmochowski A. i *Łoza E.:* Doodbytnicze zakażenie zwierząt wirusami. Pol. Tyg. Lek., 1954, 9, 1427.

Fawcitt J.: Bone and Joint Changes Associated with Psoriasis. Brit. J. Radiol., 1950, 23, 271.

Krzymień H.: Próba przenoszenia choroby reumatycznej na zwierzęta. Pol. Arch. Med. Wewn., 1956, 26, 5, 751.

Kubicz J.: Nowe drogi badania wirusów ze szczególnym uwzględnieniem wirusa gośćca stawowego. Pol. Tyg. Lek., 1947, 2, 161.

Approved For Release 2008/07/01 : CIA-RDP80T00246A003800010002-7

Approved For Release 2008/07/01 : CIA-RDP80T00246A003800010002-7

Kubicz J.: Zmiany gośćcowe u człowieka i zwierząt doświadczalnych w przebiegu łuszczycy. Pol. Tyg. Lek., 1954, 9, 1221.

Kwaśniewski S.: Nowe poglądy na patogenezę gośćca pierwotnie przewlekłego. Pol. Arch. Med. Wewn., 1954, 24, 611.

Loewenstein, Eliasoff: cyt. wg *Reicher,*

Łoza E.: O tzw. chomatogramie krwi. Pol. Tyg. Lek., 1951, 962.

Łoza E.: Łuszczyca doświadczalna — krew chorego na łuszczycę zawiera czynnik chorobotwórczy wywołujący gościec. Pol. Tyg. Lek. 1952, 7, 661.

Łoza E. i *Dmochowski A.:* Obserwacje i badania sekcyjne zwierząt doświadczalnych, którym podano doodbytniczo zawiesinę krwinek osób chorych na gościec pierwotnie przewlekły. Pol. Tyg. Lek., 1956, 11, 1529.

Magrossi, Andrea, Ravenna: cyt. wg *Reicher.*

Reagan: Hyaluronic acid and rheumatic diseases. Med. Concepts Cardiovas. Dis., 1948, 17, 103.

Reicher E.: Współczesne zagadnienie gośćca. Warszawa, 1951.

Stojałowski S.: Niektóre zagadnienia patogenetyczne w reumatologii. Pol. Tyg. Lek., 1953, 40, 1369.

Zorne B.: Die Patogenese des Rheum. Syndroms. Jena, 1951.

Otrzymano: 3.XII.1956; adres: Poznań, ul. Długa 1/2. I Klin. Chor. Wewn. A. M.

Квасьневски С., Витошински С., Адамски Я. и Добек М.

ПОИСКИ ЭТИОЛОГИЧЕСКОГО ФАКТОРА В ПЕРВИЧНО ХРОНИЧЕСКОМ РЕВМАТИЗМЕ И В РЕВМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

Поиски этиологического фактора в первично хроническом ревматизме и в ревматической болезни проводились в 4 опытах.

Для первого опыта использовались 145 белых и 5 швейцарских серых мышей, которые инфицировались интраректально в 7 сериях эритроцитарной массой больных первич-

Approved For Release 2008/07/01 : CIA-RDP80T00246A003800010002-7

Approved For Release 2008/07/01 : CIA-RDP80T00246A003800010002-7

ным хроническим ревматизмом (65 мышей), ревматической болезнью (40 мышей и здоровых лиц (5 контрольных мышей).

Второй опыт проводился на 5 мышах с целью исключить возможность бациллярной инфекции путем интраректального инфицирования.

Третий опыт проводился на 30 восьмидневных куриных эмбриона для проверки, можно ли выращивать этиологический фактор, содержащийся в эритроцитах лиц больных первичным хроническим ревматизмом и ревматуческой болезнью, как некоторые вирусы.

Четвертый опыт касался изучения вопроса о наличии упомянутого фактора в вырезанных участках мышц и в ревматических узелках больных первичным хроническим ревматизмом, равно как и во внутрисуставной жидкости, взятой у больных ревматической болезнью. Эти исследования проводились на 18 новорожденных и на молодых (весом в 10 гр.) мышах и на 3 восьмидневных куриных эмбрионах. **Окончательные выводы:** 1. Существует ближе неизученный патогенный фактор, общий для первичного хронического ревматизма и для ревматической болезни, который можно переносить от больного человека на мышей путем интраректального введения крови этим животным. 2. Болезненные симптомы у инфицированных этим путем животных характеризовались пожуданием, истощением, трофическими кожными расстройствами и парезами конечностей, особенно задних. Эти симптомы привели у мышей, инфицированных кровью больных ревматической болезнью, к смертному исходу в 95% случаев, а у мышей, инфицированных кровью больных первичным хроническим ревматизмом — в 97,5%. 3. В патолого-анатомической картине павших мышей обнаруживалась чаще всего увеличенная печень и селезенка, кроме того в нескольких случаях изменения костносуставной системы. 4. Результаты инфицирования мышей не находились в связи с возрастом, полом больных и длительностью болезненного процесса. 5. Установлено, что род и количество применяемых лечебных средств влияют на розультаты инфицирования. 6. Контрольные мыши не заболевали и переносили без вреда введение эритроцитов в 100%. 7. Мыши инфицированные интраректально гемолитическими стрептококками группы А-17, быстро заболевали, болезнь продолжалась недолго и кончалась выздоровлением. 8. Патогенный фактор из мышц, ревматических узелков и эритроцитов больных нельзя было перенести на куриные эмбрионы и на белых мышей. АКГТ не влияет на эту инфекцию.

Approved For Release 2008/07/01 : CIA-RDP80T00246A003800010002-7

Approved For Release 2008/07/01 : CIA-RDP80T00246A003800010002-7

Kwaśniewski S., Witoszyński S., Adamski J., Dobek M.

SEARCH FOR THE ETIOLOGICAL FACTOR IN RHEUMATOID ARTHRITIS AND IN RHEUMATIC FEVER

The search for the etiological factor in rheumatoid arthritis and in rheumatic fever was conducted in 4 experiments.

For the I experiment were used 145 white mice and 5 Swiss gray mice, which were infected intrarectally in 7 series with the erythrocyte mass of the patients: those with rheumatoid arthritis (65 mice), those with the rheumatic fever (40 mice) and with the blood cells of healthy persons (45 control mice).

The II experiment was conducted on 5 mice, in order to exclude the possibility of bacterial infection by the way of intrarectal infection.

The third experiment was conducted on 30 8-day old chicken embryos in order to find out whether the etiological factor included in the blood cells of persons with the rheumatoid arthritis and the rheumatic fever patients may be cultured like certain viruses.

The IV experiment concerned the research on the presence of the mentioned factor in the excised strips of muscles and rheumatic nodules of patients with rheumatoid arthritis, as well as in the articular fluids derived from the patients with the rheumatic fever. These investigations were performed on 18 new-born mice, on 16 young (10 grams) mice, and on three 8-day chicken embroys.

Final conclusions

1. There is a more closely unindentified morbigenic factor, common for rheumatoid arthritis and the rheumatic fever, which may be transported from the diseased man to mice by the way of intrarectal infusion of his blood to those animals.

2. The morbid symptoms of mice thus infected were characterized by: loss of weight, emaciation, trophic skin disorders and paresis of extremities, especially the posterior ones. These signs in the mice injected with blood of patients with the rheumatic fever led to death in 95% of the cases; in the mice injected for rheumatoid arthritis — in 97,5% of the cases.

3. In the anatomo-pathological picture of perished mice were stated most frequently enlarged liver and spleen and besides in several cases lesions in the osseo-articular system.

Approved For Release 2008/07/01 : CIA-RDP80T00246A003800010002-7

Approved For Release 2008/07/01 : CIA-RDP80T00246A003800010002-7

4. The result of infecting the mice with blood cells did not depend on the age and sex of the patients nor on the time of duration of the disease.

5. It was found that the kind and number of the drugs applied influence the result of infection.

6. The control mice were not ill, they survived in 100% the rectal infection with blood cells.

7. The mice rectally infected with hemolytic streptococci of A 17 group, after infecting had fallen ill rapidly and for a short time, and afterwards recovered.

8. We did not succeed to transport over to the chicken embryos and to the white mice the morbigenic factor from the samples of muscles, rheumatic nodules and the patients' blood cells. ACTH had no influence on this infection.

Approved For Release 2008/07/01 : CIA-RDP80T00246A003800010002-7

Approved For Release 2008/07/01 : CIA-RDP80T00246A003800010002-7

Zam. 4818/A. B—25

Państwowy Zakład Wydawnictw Lekarskich. Warszawa. Nakład 70 egz.
Format A5, na papierze VII kl. druk. sat. 61×86

Składano i drukowano w Zakł. Graf. Dom Słowa Polskiego w Warszawie

Approved For Release 2008/07/01 : CIA-RDP80T00246A003800010002-7